UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 77

LES LESIONS GLOMERULAIRES RENALES induites par l'acétate de cortisone

(*Expérimentation sur le lapin*)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

par

Aimé RAKOTONDRAINIBE

Membres du Jury

MM. FABRE J. — *Président*

PLANQUES J.

BOUISSOU H. — *Assesseurs*

POULHÈS J.

BESSOU — *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE NAN-MESTRES

21, rue d'Embarthe

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0085

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 77

LES LESIONS GLOMERULAIRES RENALES induites par l'acétate de cortisone

(Expérimentation sur le lapin)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

par

Aimé RAKOTONDRAINIBE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Membres du Jury

MM. FABRE J. — *Président*

PLANQUES J.

BOUISSOU H. — *Assesseurs*

POULHÈS J.

BESSOU — *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE NAN-MESTRES

21, rue d'Embarthe

1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES.
1er ASSESSEUR ..... BLANC.
2e ASSESSEUR ..... SOREL.
Doyens honoraires ..... MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. MÉRIEL.	Anatomie.	N...
Clinique médicale	GADRAT.	Accouchement et obstétricie sociale	MM. PONTONNIER.
Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE. (P.)	Anatomie	LAZORTHES.
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMCUD.	Anatomie appliquée	POULHES.
Clinique chirurgicale et infantile et orthopédie	VIRENQUE.	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX.	Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	MOREL.	Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ.	Electro-radiologie	MARQUÈS.
Clinique médicale et puériculture	SOREL.	Embryologie générale	BROUSSY (J.).
Clinique médicale de la première Enfance.....	BARDIER.	Histologie	BIMES.
Clinique de neuro-chirurgie.	LAZORTHES.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD.
Clinique neurologique et psychiatrique	GÉRAUD.	Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.	Médecine sociale	N...
Clinique odonto - stomatologique	CADENAT.	Parasitologie	BOUISSET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.	Pathologie chirurgicale	DAMBRIN.
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET.	Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU.	Physico-Chimie	AUVERGNAT.
		Physiologie	LAPORTE (Y.).
		Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET.
		Physique biologique et médicale	N...
		Propédeutique médicale	LAPORTE (J.).
		Rhumatologie	RUFFIÉ (R.).
		Thérapeutique	DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	M. COULOUMA.	Médecine générale.....	MM. MONNIER.
Bactériologie.	Mme ENJALBERT.	Oto-Rhino-Laryngologie. . . .	CLAUX.
Biochimie médicale.	M. DOUSTE-BLAZY	Pathologie médicale.....	BOULARD.
		Pathologie chirurgicale.	LAGROT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie..	MM. PLANEL.	Physiologie.	MM. MONTASTRUC.
Ophtalmologie.	DEODATI.	Physique médicale.....	BRU.
Parasitologie.	RUFFIÉ (J.).		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie.	MM. BASTIDE.	Electroradiologie.	PONS.
Anatomie pathologique.....	BOUISSOU.	Hématologie.	MM. DUCOS.
Anesthésiologie.	LARENG.	Histologie et embryologie..	GUILHEM (A.)
Carcinologie.	ESTRADE.	Maladies infectieuses.....	ARMENGAUD.
Chirurgie générale.....	ENJALBERT.	Pathologie expérimentale....	GLEIZES.
»	GÉDÉON.	Physiologie.	BESSOU.
»	SOUQUET.	Physique médicale.....	COMMANAY.
»	SARRAZIN.	Pneumo-phtisiologie.	MIGUÈRES.

AGREGES

Médecine générale.....	MM. RIBAUT.	Chirurgie générale.....	MM. GAUBERT.
»	CALAZEL.	Dermatologie et syphiligraphie.	DUPRÉ.
»	RASCOL.	Hydrologie.	DENARD.
»	LE TALLEC.	Médecine légale.	GRÈZES-RUEFF
»	RIBET.	Neurochirurgie.	ESPAGNO (J.).
Chirurgie générale.....	ENJALBERT.	Neurologie et psychiatrie. ..	GAYRAL.
»	FICAT.	Obstétrique.	ESPAGNO (G.).
»	PASQUÉ.	Ophtalmologie.	BEC.
»	SOUQUET.	Pneumo-phtisiologie.	DELAUDE.
»	SARRAZIN.		

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM. THOMAS.	Pathologie chirurgicale	DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie ..	Mme DULUC-MATHOU.	Matière médicale	MM. VINCENT.
Chimie Analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM. BOURBON.	Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE.
Chimie pharmaceutique	BLANC.	Pharmacie galénique	STANISLAS.
		Zoologie	M. ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique.	MM. ROQUES.	Sciences naturelles.	Mme CAUJOLLE.
Pharmacie.	COUTURIER.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie.	M. BREUILLAUD.	Sciences physiques.	M. PITET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie . .. . M. BROUSSY (G.).

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M. ROCHE.	Secrétaire	M. BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

JE DEDIE CE TRAVAIL

A MON PERE, A MA MERE

Infime témoignage de notre profond et indicible amour pour tous les sacrifices consentis, et l'exemple de labeur et de courage qu'ils nous ont donné.

A LA MEMOIRE DE MA BELLE-MERE

A MON BEAU-PERE

Avec toute notre affection.

A MA FEMME, A MON FILS

A MES SŒURS, A MON FRERE

Ils n'ont cessé de nous entourer
d'une affectueuse sollicitude...

A TOUTE MA BELLE-FAMILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES FABRE

Professeur d'Anatomie Pathologique
Médecin Assistant d'Anatomie Pathologique des Hôpitaux

Nous sommes heureux de vous exprimer notre déférente gratitude pour les marques de bienveillance que vous avez toujours eues à notre égard, et pour l'Enseignement que nous avons reçu de vous.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PLANQUES

Professeur de Médecine Légale et de Médecine du Travail
Médecin Chef des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez toujours accueilli avec bonté et indulgence. Nous avons pu admirer chaque jour la rigueur de votre sens clinique et vos profondes qualités humaines.

Que ce travail soit le modeste témoignage de notre vive reconnaissance et de notre respectueux et fidèle attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique
Médecin Biologiste des Hôpitaux

Vous avez été pour nous à la fois un Maître, un Conseiller, un ami.

Que cette thèse, réalisée d'après vos indications et avec votre appui, soit le témoignage de notre gratitude et de notre profonde admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. POULHES

Professeur d'Anatomie Appliquée à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux

Soyez assuré de notre respectueuse considération et de notre vive reconnaissance pour l'Enseignement si vivant et si clair que vous nous avez prodigué.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESSOU

Maître de Conférence Agrégé à la Faculté

Qui a bien voulu nous guider dans les débuts de nos études médicales.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie chimique et de Pharmacodynamie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Directeur du Centre de Recherches sur les Toxicités
Officier de la Légion d'honneur

Votre bienveillant accueil au Centre de Recherches sur les Toxicités a été la condition indispensable à la réalisation de ces travaux.

Nous vous en exprimons notre immense gratitude.

A MADAME LE DOCTEUR J. FAMILIADES

Assistante d'Anatomie Pathologique

Notre travail a largement bénéficié de votre compétence si gentiment offerte.

Soyez assurée de notre respectueuse reconnaissance.

A MADAME LE DOCTEUR M. SENDRAIL

Chef de Travaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN FABRE

Assistant d'Anatomie Pathologique

Qui nous ont initié à l'Anatomie Pathologique en attendant notre spécialisation.

A MONSIEUR FAURE

Docteur Vétérinaire

Nous vous exprimons nos vifs remerciements pour l'aide effective que vous avez apportée au cours de nos expérimentations.

A MONSIEUR LUCIEN MURAT

A MADEMOISELLE F. MOREL

Dont la contribution technique nous a été irremplaçable.

A MESDEMOISELLES M.T. DOMENC,
A.M. MAZAR et C. VILA

A TOUS NOS CAMARADES
DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

INTRODUCTION

Voici plusieurs années que l'Ecole d'Anatomie-Pathologique de la Faculté de Médecine de Toulouse se penche sur le problème de la Nécrose Corticale Symétrique du Rein chez le Nourrisson.

On sait que diverses études expérimentales ont été tentées pour élucider le mécanisme pathogénique de cette affection. L'une des méthodes couramment employée pour la production expérimentale d'un nécrose corticale comporte l'injection intra-musculaire d'acetate de cortisone suivie d'une injection d'Endotoxine Gram négatif. Ainsi réalise-t-on un phénomène de Shwartzman, générateur connu de nécrose pluriorganique et, en particulier de nécrose corticale. La cortisone joue le rôle d'injection préparante. Une seule dose d'endotoxine suffit alors à provoquer une nécrose corticale symétrique.

Ces faits étant bien établis, le mode d'action de la cortisone demeure obscur. Pour la plupart des auteurs, elle agit par blocage du système réticulo-endothélial.

Quelques publications récentes, consacrées à l'étude de la « néphrite cortisonique », se sont surtout attachés à définir la nature de certains précipités intra-capillaires observés après un traitement prolongé à la cortisone. Leurs auteurs ont assimilé ces précipités aux corps de Kimmelstiel-Wilson présents dans le rein diabétique. Et la méthode leur est apparue un moyen facile de produire un diabète expérimental et d'en suivre les modalités rénales.

C'est en partant de ces données que le Professeur Agrégé H. Bouissou *a été amené à préciser le mode d'action de la cortisone, et à rechercher en particulier une possible action directe du médicament sur le glomérule rénal.*

C'est cette investigation expérimentale même qu'il nous a proposée comme thèse inaugurale et qui constitue l'objet de ce travail.

L'étude approfondie des modifications histologiques déterminées par l'acétate de cortisone sur le glomérule rénal du lapin ne représente que l'un des maillons de la vaste recherche expérimentale entreprise par l'Ecole Toulousaine sur la nécrose corticale.

Dans la première partie, une large revue de la littérature nous permet d'analyser les différents travaux consacrés à l'action expérimentale de la cortisone sur le rein du lapin.

Nous exposons ensuite notre propre technique expérimentale et nous analysons, dans les chapitres suivants, les résultats obtenus.

Cette étude histologique devait être complétée par les données électroniques correspondantes. Mais, pour des raisons techniques, les nombreux prélèvements réalisés en vue de la microscopie électronique n'ont pu être examinés en totalité. Ainsi avons-nous choisi de limiter notre travail aux seuls résultats de la microscopie optique, plutôt que d'y associer un bilan électronique insuffisant.

RAPPELS EXPÉRIMENTAUX

Avant nous, des auteurs anglo-saxons ont étudié sur les lapins, les lésions susceptibles d'être données par les corticoïdes. Ils emploient dans leurs expérimentations divers stéroïdes associés ou non à des antibiotiques ou à d'autres substances chimiques telles que l'alloxane et le cholestérol.

De nombreux corticoïdes, surrénalien ou hypophysaire ont été utilisés :

— l'A.C.T.H, par Becker en 1952, par Wilens et Stumpf 1955, par Laurence Wilson, David Rosen et Sergio Bencosme, par Urban, Lenczyk et Oszacki en 1962.

— les minéralo-corticoïdes, en particulier le 2 Méthyl 9 fluorocortisol par Hans Selye et Pierre Bois en 1956, le fluorocortisone en 1961, par Hall (C.E.) et Hall (Q.).

Ces auteurs ont choisi le rat comme animal d'expérience.

— les glucocorticoïdes, prednisone et prednisolone, surtout expérimentés par Sergio Bencosme, Laurence Wilson, David Rosen en 1958, et Janssen en 1963.

Les résultats obtenus par ces trois groupes de produits sont tout à fait superposables à ceux obtenus par l'acétate de cortisone. Ce dernier corps nous retiendra plus longuement, puisque notre expérimentation a été conduite exclusivement avec l'acétate de cortisone. Nous pourrons ainsi juger nos résultats en les comparant à ceux de nos prédécesseurs.

En 1950, Rich Arnold, Morgan Berthrong et Ivan Bennet injectent quotidiennement 7,5 mg d'acétate de cortisone par kilo de poids à 20 lapins, pendant deux à trois semaines. Aucun animal n'est mort en cours d'expérimentation. 13 lapins sur 20 présentent des lésions rénales.

Ce sont des lésions glomérulaires, caractérisées par une ectasie localisée des capillaires floculaires, par des nécroses focales des cellules endothéliales. La présence dans ces anses dilatées de masses hyalines, retient particulièrement l'attention des auteurs, qui les comparent à des corps de Kimmelstiel Wilson.

Un lot d'animaux reçoit en outre de la vitamine B_{12} et de l'auréomycine. Les auteurs constatent alors que les lésions rénales diminuent dans 100 % des cas.

Chester et Mac Lean en 1951, utilisent de fortes doses d'acétate de cortisone (25 mg/kg de poids par jour). Ils ne mentionnent ni le nombre des lapins utilisés, ni le nombre des injections effectuées. Ils relèvent comme lésions majeures, la dilatation des anses floculaires et la précipitation de coagulum de protéine à l'intérieur des anses. Ils ne précisent pas le pourcentage de ces lésions. Ces auteurs ne donnent pas la mortalité des animaux en cours d'expérimentation.

A la même époque, Thomas et Good, dans le cadre de leurs recherches sur la pathogénie de la nécrose corticale, injectent à 30 lapins, 25 mgr de cortisone par kg de poids et par jour, pendant 4 jours. Ils s'attardent peu à la description des modifications rénales, signalant seulement des dilatations des anses capillaires, sans mentionner leur importance. Ils ne notent pas la présence de précipités protéiques dans les glomérules.

Dans une autre série d'expériences, Becker en 1952, provoque des lésions rénales qu'il compare encore à un Kimmestiel Wilson, et reproduit chez ces mêmes animaux une rétinopathie diabétique au stade 1. Cet auteur ne précise ni le nombre de lapins ni les doses utilisées. Le nombre des injections et le pourcentage des résultats positifs ne sont même pas rapportés.

Bloodworth, Hamwi et George, en 1955, étudient les lésions glomérulaires des lapins traités pendant 20 jours au minimum. Ils administrent 5 à 10 mg d'acétate de cortisone par kg de poids par jour (sans donner de précisions) mais ne mentionnent pas le nombre d'animaux traités. Certains d'entre eux ont, au préalable, reçu 100 mg d'alloxane par kg de poids et par jour, par voie intra-veineuse. Ils constatent l'apparition de masses éosonophiles à l'intérieur de la chambre glomérulaire, coiffant en croissant le sommet d'une anse capillaire. Ils notent que les lésions obtenues diffèrent peu

des masses fibrinoïdes du rein diabétique. Une substance éosinophile est aussi trouvée dans les espaces inter-capillaires. Les auteurs ne donnent pas le pourcentage des lésions.

Bloodworth et coll. constatent la régression des lésions en 4 à 6 semaines, après arrêt du traitement.

Toujours en 1955, Wilens et Stumpf reprennent les mêmes travaux en répartissant 18 lapins adultes en trois lots égaux :

— *Le premier groupe* reçoit 5 mgr d'acétate de cortisone par kg de poids et par jour pendant 31 jours ;

— *le second groupe* les mêmes doses d'acétate de cortisone avec 1 % de cholestérol ;

— et le *troisième,* du cholestérol seul.

Les animaux sont sacrifiés en trois étapes, le 31e, le 56e et le 84e jours.

Les résultats dont le pourcentage n'est pas donné sont les suivants :

— Dans le *premier lot,* les expérimentateurs remarquent une ectasie du capillaire glomérulaire, et, dans les anses les plus dilatées, la fusion de G.R. en un thrombus dont la masse centrale devient rouge bleuâtre à l'hémalun éosine. Dans certains capillaires, cette substance précipitée forme un croissant homogène qui se moule et s'applique à la membrane basale. Ce croissant peut augmenter de volume et devenir réniforme. Parfois, il provoque la déformation d'une anse qui fait saillie dans la chambre glomérulaire. Il effondre quelquefois la membrane basale. Ces nodules réniformes deviennent fibreux et, quoique discrets, forment des corps évoquant ceux du Kimmelstiel Wilson. Des précipités calcaires sont retrouvés dans les tubes contournés de trois lapins. (Ceci n'est pas pour nous étonner quand on connaît le rôle de la cortisone dans le métabolisme calcique, avec installation d'un véritable diabète calcique.)

— Dans le *deuxième lot,* avec acétate de cortisone et cholestérol, les auteurs provoquent des lésions glomérulaires essentiellement comparables à celles du premier lot.

Ils signalent, en outre, des accumulations de lipides plus ou moins régulières, qui paraissent fusionner avec les cellules épithéliales dans l'espace de Bowman.

— Le cholestérol seul, administré au *troisième lot* de lapins, provoque un collapsus des capillaires qui deviennent dès lors difficilement visibles. Dans certains cas, les capillaires sont, au contraire, dilatés.

En conclusion, WILENS et STUMPF estiment que les nodules intracapillaires sont faits de substance protidique, et qu'ils évoquent, par leur structure, les lésions du Kimmelstiel Wilson.

En 1960, THELMA et BAXTER injectent 20 mg d'acétate de cortisone par kg de poids et par jour à 6 lapins, pendant 6 jours par semaine. Les animaux sont sacrifiés les 4e, 8e et 12e jours en cours de traitement. Leurs études histologiques montrent une congestion floculaire, et la présence de cylindres PAS + dans les tubes. Ils notent, en outre, une augmentation de volume des glomérules.

Laurence WILSON, David ROSEN et BENCOSME qui, en 1955 avaient déjà étudié l'action de l'A.C.T.H. sur les glomérules, entreprennent en 1962, une nouvelle expérimentation : ils utilisent l'acétate de cortisone qu'ils injectent à 64 lapins à la dose quotidienne de 7,5 mmg par kg de poids pendant 21 jours.

Comme dans la pupart des travaux de leurs prédécesseurs, les lésions expérimentales sont mises en parallèle avec les lésions humaines de la glomérulose diabétique. Cette analogie est basée sur la présence de formations nodulaires, occupant l'extrémité périphérique des touffes glomérulaires. Elles présentent les affinités tinctoriales des protéines.

Au cours de la même année, MORAN, KURTZ, VASQUEZ (Ph. D.) et VASQUEZ (J.D.) étudient les lésions provoquées sur 30 lapins par 10 mmg, par kg de poids et par jour, d'acétate de cortisone pendant 21, 24 et 28 jours. Les urines de chaque animal sont examinées quotidiennement. La plupart des lapins accusent une glycosurie au bout de 4 à 7 jours, plusieurs ont de l'albumine dès le 8e jour. Les lésions rénales, dont le poucentage n'est pas précisé, sont caractérisées par la présence d'amas nodulaires et éosinophiles intra ou extra floculaires. Ceux-ci peuvent contenir des globules rouges à différents

stades de dégénérescence, et, parfois quelques gouttelettes lipidiques. A leur contact, les cellules endothéliales paraissent subir des modifications dégénératives allant jusqu'à la nécrose, avec incorporation de leurs débris dans la masse intraluminale. Du point de vue électronique, ces formations nodulaires paraissent essentiellement composées d'une masse de débris amorphes.

Sur ces bases morphologiques, les auteurs évoquent aussi une ressemblance avec la glomérulose diabétique sans cependant établir une identité absolue entre ces deux types de lésions. La présence dans l'un comme dans l'autre cas, de globuline dans les dépôts glomérulaires, représente bien sûr, un élément commun, mais insuffisant pour établir une comparaison valable, d'autant plus que la microscopie électronique ne permet pas d'envisager une identité lésionnelle.

Il faut signaler, en outre, que ces auteurs, sans toutefois chiffrer leurs résultats, insistent sur l'inconstance de ces lésions, et sur le fait que de nombreux glomérules sont normaux.

⁂

Avant de conclure ce bref rappel de travaux expérimentaux, il serait intéressant de rapporter quelques observations de clinique hospitalière sur le traitement cortisonique prolongé. Ces travaux sont rares. Seule, l'observation de Sommers et Haley peut être mise en parallèle avec notre étude expérimentale. Ces auteurs rapportent le cas d'une femme de 38 ans, atteinte d'un syndrome de Cushing, et qui ne présente ni diabète ni glycosurie. Une biopsie rénale est faite en même temps qu'une surrénalectomie bilatérale. Elle montre la présence, dans les glomérules, de dépôts protéiques ressemblant à ceux observés dans le rein diabétique.

Les travaux de Gosgriff en 1951, portent sur 700 malades soumis à un traitement cortisonique de deux années, mais cet auteur ne s'attache pas à l'étude de la fonction rénale. Il relève 40 épisodes de complications thrombo-emboliques chez 28 de ses malades, et pense que l'emploi régulier de la cortisone favorise ces accidents vasculaires.

⁂

Pour conclure ce chapitre, nous pouvons donc schématiser très rapidement les résultats des divers expérimentateurs :

— la plupart identifient les lésions cortisoniques aux lésions du Kimmelstiel Wilson ;

— seuls, MORAN et ses coll. mettent en garde contre un rapprochement absolu avec la glomérulosclérose diabétique. Tout au plus concluent-ils à des ressemblances morphologiques.

Nous rapportons dans le Tableau I, les résumés des travaux expérimentaux que nous venons d'analyser. Ce tableau montre la disparité des lésions obtenues, et met l'accent sur le manque de précisions des différents protocoles utilisés (nombre d'animaux, nombre d'injections, pourcentage des lésions obtenues).

TABLEAU I

Résumé des travaux expérimentaux

AUTEURS	Nombre d'animaux	Dose de cortisone en mg/kg /jour	Nombre de jours	LESIONS	Pourcentage
RICH ARNOLD (R.), MORGAN BERTRONG, et BENNET	20	7,5	14 - 21	— Ectasie des capillaires, nécrose focale des cellules, formation de masses hyalines dans les touffes glomérulaires rappelant les masses du K.W.	65
CHESTER, Mc LEAN	?	25	?	— Dilatation des anses floculaires et précipitation de coagulum de protéines à l'intérieur de ces anses.	?
THOMAS (L.) et GOOD (R.A.)	30	4		— Dilatation capillaire.	?
BECKER (B.)	?	?	?	— Kimmelstiel Wilson Rétinopathie diabètique Stade I.	?
BLOODWORTH, GEORGE, HAMWI		5 à 10	20	— Dilatation capillaire, hypercellularité périthéliale, substance éosinophile dans l'espace intercapillaire.	5 à 10
WILENS (S.L.), STUMPF (H.R.)	6	5	31	— Ectasie capillaire. Dans les anses les plus dilatées, fusion des G.R. en un thrombus dont la masse centrale est rouge bleuâtre à l'hémalum éosine. Croissant de fibrine dans l'espace de Bowman.	?
THELMA et BAXTER (J.)	6	20	6/8	— 4e jour = congestion vasculaire — 8e jour = congestion vasculaire — 12e jour = congestion vasculaire + congestion du floculus, substance éosinophile dans la lumière capillaire.	?
LAURENCE WILSON (D.), DAVID ROSEN (A.) et BENCOSME (S.A.)	64	7,5	21 24 28	— Nodules occupant les lumières capillaires des segments périphériques de la touffe glomérulaire. Substance à affinités tinctoriales des protéines. Quand ces nodules sont entourés de capillaires, ils ressemblent aux lésions humaines de la glomérulosclérose diabétique.	?
MORAN (T.J.), KURTZ (S.M.), VASQUEZ (Ph. D. et J.D.)	30	10	21 24 28	— Amas nodulaires intravasculaires ou extrafloculaires. Aucun rapport absolu avec glomérulosclérose pour les auteurs, malgré la ressemblance morphologique.	?

TRAVAIL PERSONNEL

Dans le cadre général des recherches sur la pathogénie de la nécrose corticale des reins, nous avons donc été amenés à étudier, à la suite de nos prédécesseurs, les effets de l'acétate de cortisone sur les reins de lapin.

On sait, en effet, que cette substance peut être utilisée comme injection préparante à la réaction généralisée de Shwartzman.

Pour la plupart des auteurs, elle agit en bloquant le système réticulo-endothélial. Cependant les travaux antérieurs dont nous venons de faire l'analyse, prouvent que la cortisone lèse réellement le glomérule. Elle pourrait donc agir par un double mécanisme : général par blocage du système réticulo-endothélial et local par lésion du glomérule qui favorise l'installation de la nécrose corticale.

C'est cette dernière hypothèse que nous avons tenté d'étayer par notre expérimentation.

I. - Protocole expérimental.

Nous avons utilisé exclusivement l'acétate de cortisone en injections intramusculaires à des doses faibles et fortes, puis mixtes. Les lapins, de race « russe » et pesant en moyenne 1,200 kg, ont été nourris normalement, sans administration d'aucune substance chimique, hormonale ou antibiotique.

Pour chacune de ces séries, nous avons pris des lots de lapins témoins.

1) *Doses faibles :*

— 53 lapins, mâles ou femelles, reçoivent 30 jours consécutifs 10 mg d'acétate de cortisone par kg de poids et par jour. Ils sont morts ou ils sont sacrifiés à jours étagés comme le montre le tableau II.

Tableau II

Doses faibles 10 *mgrs/kg*

N° Lapin	Nombre Inj.	† ou S. (nombre de jours)		GLOMERULES				
		En cours I.	Après fin I	D.	C.	P	P.E.	M.B.
51	3	†		+	+	0	+	0
18	3	S		0	0	0	0	0
7	5	†		+	0	0	+	0
6	6	†		+	+	0	∓	0
59	6	†		++	0	0	∓	0
14	6	†		0	0	0	0	0
5	7	†		∓	0	∓	∓	0
11	7	†		∓	0	0	∓	0
12	7	†		+	+	0	+	0
52	8	†		++	+	0	+	0
60	8	†		+	+	∓	+	∓
13	10	†		+	0	0	+	0
16	10	†		+	0	0	∓	0
62	10	S		+	+	∓	+	0
63	10	S		+	+	0	+	0
64	10	S		+	+	0	++	0
58	10	S		+	+	0	++	0
61	10	S		+	+	∓	+	∓
10	11	S		+	+	0	∓	0
8	12	†		+	0	0	+	+
3	13	†		+	0	0	0	0
15	14	†		+	0	∓	+	0
21	14	†		+	0	0	++	∓
19	15	†		+	0	0	∓	∓

53	17	S		+	+	∓	+	0
17	17	S		+	0	0	+	0
33	18	†		+	0	0	+	0
9	19	†		+	0	0	+	0
50	21	†		+	0	0	+	+
27	21	S		+	0	0	+	0
31	21	†		+	0	0	+	∓
46	22	†		++	+	∓	+	∓
39	23	S		+	0	0	+	+
24	23	†		+	+	∓	+	∓
1	24	S		+	+	+++	+	∓
2	24	S		+	0	0	∓	0
23	24	S		+	0	∓	∓	∓
48	26	†		+	+	++	+	++
35	27	†		+	+	0	+	0
45	27	S		++	+	0	+	∓
30	28	†		+	+	0	+	∓
36	30		S 2 j.	+	+	∓	+	0
37	30		S 2 j.	+	+	∓	+	0
41	30		S 3 j.	+	+	∓	∓	0
43	30		S 3 j.	+	+	∓	+	0
49	30		S 13 j.	+	+	++	+	++
47	30		S 14 j.	+	+	∓	+	0
28	30		S 15 j.	+	+	0	+	0
32	30		S 15 j.	+	0	∓	+	+
25	30		S 27 j.	+	0	0	+	0
26	30		S 27 j.	+	0	0	+	0
34	30		S 43 j.	+++	+	∓	++	∓
38	30		S 43 j.	+++	+	∓	++	+

N. inj. = Nombre d'injections.

† ou S = Mort ou sacrifié.

En cours I = En cours d'injection.

En fin d'I = Après fin des injections.

D = Dilatation.

C = Congestion.

P = Précipité.

P.E. = Pycnose endothéliale.

M.B. = Membre basale.

2) *Doses fortes :*

— 8 lapins sont traités à la dose quotidienne de 25 mg par kg de poids pendant 3 jours consécutifs. Cette première série nous place dans les conditions requises pour la préparation à la réaction de Shwartzmann ;

— 1 lapin est mort dès le lendemain de la dernière injection tandis que deux autres sont sacrifiés le même jour.

Comme le résume le tableau III, nous avons étagé, pour le reste du lot, les dates de sacrifices jusqu'au 15e jour après cessation du traitement.

— 8 autres lapins ont reçu 4 séries de 3 injections intramusculaires consécutives de 25 mg d'acétate de cortisone par kg de poids et par jour à 8 jours d'intervalle. Ils sont également sacrifiés à jours étagés jusqu'au 15e jour après la dernière injection (tableau IV).

3) *Doses mixtes :*

— 2 lapins sont d'abord traités avec 10 mg d'acétate de cortisone par kg de poids et par jour, l'un pendant 9 jours et l'autre pendant 16 jours. Puis, durant 3 jours consécutifs, tous les deux ont 25 mg par kg de poids et par jour de cortisone.

Ils sont sacrifiés le lendemain de la dernière injection (tableau V).

— 1 lapin enfin reçoit une série d'injections quotidiennes de 10 mg par kg de poids pendant 19 jours, puis 14 jours après, quatre séries de doses fortes de 25 mg par kg de poids et par jour pendant 3 jours consécutifs. Un intervalle de 10 jours sépare les séries et le lapin est sacrifié le deuxième jour qui suit la dernière série (tableau V).

II. - Etude des doses faibles.

1) *Analyse qualitative des lésions :*

Nous avons relevé d'une manière quasi constante un certain nombre de modifications glomérulaires que nous étudions tour à tour sans préjuger, pour l'instant de leur constance et de leur intensité.

Tableau III

EXPERIMENTATION A

Lésions rénales après 25 mgrs/kg d'acétate de cortisone I. M. 3 jours de suite.

N° LAPIN	† ou S. Nbre J. après I.	GLOMERULES D	C	P	P E	M B
III	S_1	+	0	0	+	0
V	S_1	+	0	0	+	∓
X	†1	+	0	0	∓	∓
IV	S_5	+	0	0	∓	∓
XII	S_5	+	+	∓	∓	∓
XI	†7	+	0	0	∓	+
XVI	S_{13}	∓	0	0	0	0
VII	S_{15}	∓	0	0	∓	0

Tableau IV

EXPERIMENTATION B

Lésions rénales après 4 séries de 3 injections journalières de 25 mgrs-kg de poids de cortisone intra-musculaire, 8 jours séparant chacune des séries.

N° LAPIN	† ou S. Nbre J. après I.	GLOMERULES D	C	P	P E	M B
XVIII	S_1	∓	—	∓	+	+
XVII	S_1	∓	—	+	+	+
XX	S_1	∓ E ∓	∓	∓	+	++
XIV	S_8	∓	+	++	+	++
XV	S_8	∓ E ∓	+	+	+	++
XIII	S_8	∓	∓	+	+	+
XIX	S_{15}	∓	—	+	+	+
XXI	S_{15}	+	—	+	+	+

E = ectasie capillaire.

TABLEAU V

Lésions rénales après 25 mgr/kg d'acétate de cortisone I.M. 3 j : de suite + injections de 10 mgs/kg/× jours. (Lapins sacrifiés après les faibles doses).

		GLOMERULES				
N° LAPIN	Nbre d'I de faibles doses	D	C	P	P.E.	M.B.
VI	9	+	0	0	+	0
VIII	16	+	0	dépôts	∓	∓
IX						
4 séries de 25 mg 3 j. de suite + 1 série de 10 mg	19	0	0	∓	∓	+

Nous analysons ainsi :

— la dilatation des anses capillaires,

— les précipités intracapillaires,

— les modifications des parois des capillaires glomérulaires (cellules endothéliales, épithéliales, membrane basale),

— les diverses altérations des cellules intercapillaires, encore appelées cellules mésangiales.

Nous ne mentionnons l'état des tubes que pour être complet. Les lésions qu'ils présentent sont certainement dûes, comme d'ailleurs en partie les lésions glomérulaires, aux modifications humorales provoquées par l'acétate de cortisone. On note des dilatations tubulaires, une augmentation de la charge glycogénique des tubes excréteurs. Les cylindres sont assez nombreux, leur nombre augmentant avec la durée de l'expérimentation.

a) *Dilatation des anses capillaires glomérulaires :*

La dilatation est très importante, elle intéresse toutes les anses glomérulaires, mais de façon irrégulière (photo 1). Elle s'accompagne souvent d'une congestion des capillaires. Ces modifications sont constantes et s'aggravent avec la multiplication des injections de cortisone. Chez quelques animaux, ayant reçu des doses longtemps répétées, la dilatation des anses peut aboutir à la formation de véritables anévrysmes occupant la moitié ou le tiers du glomérule (photo 2). Le floculus est alors écrasé par une, deux ou trois volumineuses anses, dont le contenu paraît optiquement vide. Les colorations des graisses montrent qu'il s'agit de volumineuses embolies lipidiques. Il est d'ailleurs assez curieux de constater que les tubes de ces mêmes reins ne montrent pas de surcharge graisseuse anormale. Dans ces cas, des prélèvements de foie ont été faits et montrent une stéatose très importante. Ces embolies lipidiques signent donc une mobilisation active des graisses, qu'il est juste d'attribuer aux perturbations métaboliques provoquées par des injections répétées de cortisone.

b) *Précipités intrafloculaires :*

La lumière capillaire contient parfois des globules rouges altérés, tassés les uns contre les autres. Certains sont reconnaissables à leurs contours encore perceptibles. D'autres fusionnent et deviennent dès lors des masses plus ou moins volumineuses obstruant la lumière vasculaire. Il s'agit vraisemblablement de sang laqué, donnant l'aspect de faux thrombi.

Beaucoup plus intéressants à étudier sont ces précipités intraluminaux qui ne paraissent avoir aucun point commun avec une agglutination de globules rouges, et qui ont retenu l'attention de tous les auteurs. Ce sont de véritables dépôts astructuraux, non homogènes, libres dans la lumière capillaire ou le plus souvent, accolés à la membrane basale et aux cellules endothéliales. Leurs limites ne sont pas très marquées en regard de la lumière capillaire ; ils prennent alors un aspect flou, comme s'ils étaient balayés et « lavés » par le courant sanguin (photo 3).

Ces dépôts sont parfois assez intenses et assez volumineux pour occuper toute la lumière capillaire, provoquant une véritable thrombose de l'anse floculaire.

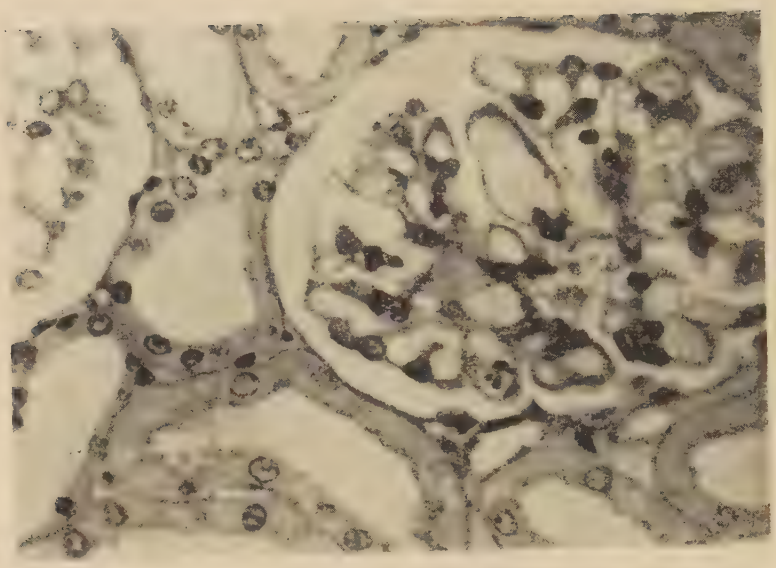

Photo 1

Lapin 62 ayant reçu 10 injections de 10 mgrs de cortisone par kg de poids. Dilatation des anses. Pycnose des noyaux endothéliaux. Intégrité des autres organites du floculus. (Hochkiss Mac Manus - Gros. 40 × 6).

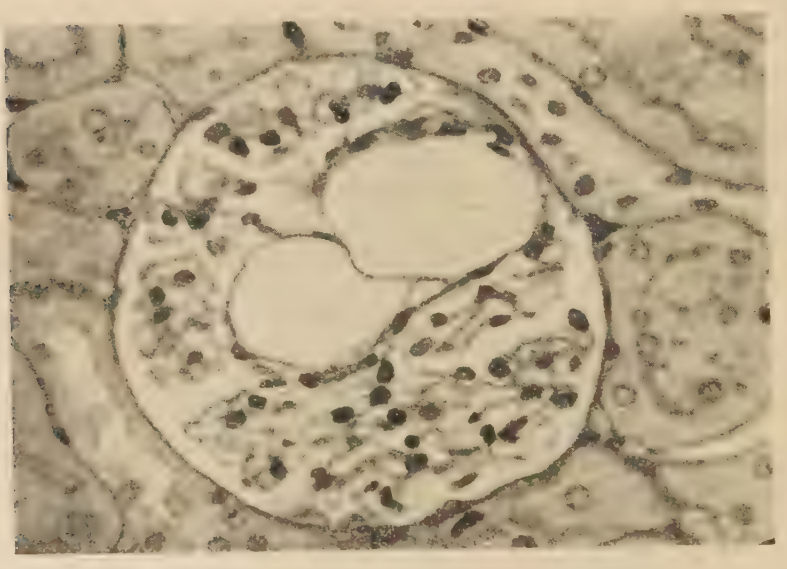

Photo 2

Lapin 34 ayant reçu 30 injections de cortisone à 10 mgrs par kg de poids. Dilatation kystique des capillaires. Sacrifiés 43 jours après la cessation des injections. (H.M.M. - Gr. 40 × 6).

Ils apparaissent dès le septième jour et sont retrouvés très longtemps après l'arrêt des injections (photo 4). Quel que soit le moment leur structure ne se modifie pas. Les diverses colorations utilisées mettent en évidence leur caractère polychrome : leur éosinophilie est inconstante, le trichrome de Masson les fait passer du bleu au rouge, alors que l'Hochkiss Mc Manus les colore d'une manière plus ou moins intense d'un rouge vif. La réticuline de Vilder est négative. Tout ceci signe la nature hétérogène de leur constitution. Les colorations des graisses ne montrent pas l'existence d'une composante lipidique. Lorsque ces précipités s'accumulent dans une anse dilatée, ils forment alors de véritables amas circonscrits, arrondis, qui rappellent, par leur morphologie les nodules de Kimmelstiel-Wilson.

c) « *Coiffes* » *extracapillaires :*

Des dépôts, ayant les mêmes caractères tinctoriaux et structuraux que les précédents, coiffent certains capillaires glomérulaires et font hernie dans la lumière glomérulaire (Photo 3). En d'autre points, des amas amorphes, semblables s'effilochent dans la chambre urinaire. Ils sont tout à fait comparables par leur aspect, par leurs affinités tinctoriales, aux cylindres observés dans de nombreux tubes secréteurs.

d) *Membrane basale :*

La membrane basale gagnera certainement à être vue en microscopie électronique, et son étude détaillée avec celle des cellules endothéliales aura beaucoup plus d'importance que les autres composantes du floculus. Toujours est-il que la microscopie optique nous donne déjà beaucoup de renseignements.

La membrane basale perd sa netteté en certains points du floculus. Elle devient floue, et semble dissociée par un œdème (photo 3). Elle prend ainsi un aspect fibrillaire. Le P.A.S. et la réticuline de Vilder rendent bien cette dilacération fragmentaire dans les premiers jours de l'expérimentation, beaucoup plus constante dans les jours suivants. En effet, plus le nombre d'injections est important, plus s'accentue cette impression d'œdème.

Photo 3

Lapin 48 ayant reçu 26 injections de 10 mgrs de cortisone par kg de poids. Dilatation des anses. Dépôts intraluminaux. (Trichrome Masson - Gr. 40 × 6).

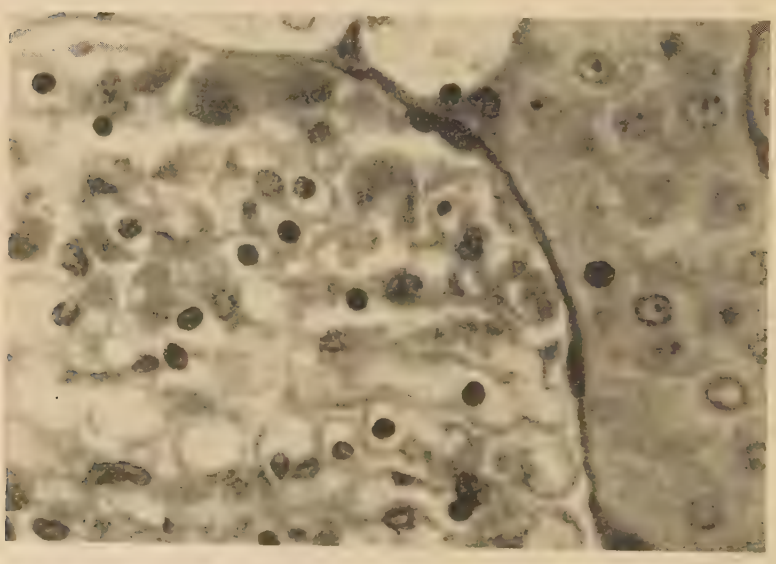

Photo 4

Lapin 49, ayant reçu 30 injections de 10 mgrs de cortisone par kg de poids. Sacrifié 13 jours après la cessation des injections. Persistance des dépôts intraluminaux. Pycnose nucléaire. Dilatation des anses. (H.M.M. - Gr. 54 × 6).

Les colorations trichromiques de MASSON, de MALLORY, d'HOCHKISS-MAC MANUS, ainsi que la réticuline de VILDER, montrent par la suite un début de collagénisation marqué par l'épaississement de la basale (photo 5). Cette évolution modifie alors de façon très nette la morphologie du floculus.

e) *Cellules endothéliales :*

L'étude des cellules endothéliales est celle qui nous a posé le plus de problèmes. Très fréquemment en effet, les noyaux ont une apparence pycnotique (photos 1 et 2). Les colorations de routine à l'hémalun éosine les montrent densifiés avec une chromatine homogène. Cette impression est accentuée après coloration par l'acide périodique Schiff. Dès le faible grossissement, on est frappé par la taille du noyau, deux à trois fois plus petit qu'un noyau normal, par son hyperchromatisme. Aux grossissements supérieurs, il est possible cependant de reconnaître les composantes nucléaires : membrane nette, chromatine formée de blocs compacts, mais bien séparés. L'interprétation de ce phénomène nous a échappé. S'agit-il de modifications tinctoriales ? Quelle en est la cause ? Notons simplement que nous trouvons assez facilement chez nos animaux témoins des noyaux d'apparence pycnotique dans des glomérules normaux. Le nombre de ces noyaux tinctorialement modifiés est cependant infiniment moins important chez ces animaux témoins que pour nos lapins d'expérience.

En dehors de cet aspect nucléaire un peu particulier, nous n'avons mis en évidence que des altérations minimes des cellules endothéliales : cellules turgescentes dans quelques glomérules (photo 3), ou au contraire, aplaties, écrasées, par les amas protéiques intra floculaires.

Plusieurs prélèvements ont été faits et seront examinés en microscopie électronique. Nos résultats ne sont que fragmentaires, mais indiquent clairement des modifications endothéliales. Le cytoplasme de ces cellules contient en effet des vacuoles sans que nous puissions encore préjuger de leur signification et de leur importance.

f) *Cellules épithéliales :*

Les cellules épithéliales ne montrent aucune altération notable.

g) *Cellules mésangiales :*

Cette composante du floculus glomérulaire ne semble pas touchée. Son étude est peu aisée en microscopie optique. Par contre l'interstitium capillaire subit quelques modifications : il apparaît œdémateux et marque une tendance à la collagénisation qui est fonction de la durée de l'expérimentation.

h) *Capsule de Bowman :*

Les cellules de la capsule de Bowman et la capsule elle-même sont sans changement.

III. - Etude chronologique des lésions.

La *dilatation* des anses capillaires est très précoce. Elle apparaît d'une manière nette mais irrégulière, dès la troisième injection. Elle devient constante à partir de la septième. Elle persiste, encore importante, jusqu'au 43e jour qui suit la dernière injection.

Les dilatations anévrysmales associées à des embolies lipidiques s'observent chez deux animaux traités pendant 30 jours et sacrifiés 43 jours après la dernière injection. Elles témoignent très certainement de la persistance de troubles métaboliques longtemps après l'arrêt du traitement cortisonique.

A cette dilatation capillaire, s'associe souvent une *congestion* importante du floculus. Elle est cependant moins constante que la dilatation (28 cas sur 53 lapins).

Les *dépôts intra luminaux* apparaissent vers la dixième injection, ils augmentent en nombre et en volume jusqu'à la 30e injection. Ils persistent encore après cessation du traitement cortisonique. Nous les avons en effet retrouvés chez 8 des 12 lapins sacrifiés dans un délai de 1 à 3 jours après la dernière injection de cortisone. Ils sont cependant moins fréquents, moins denses, et n'obs-

truent que quelques capillaires glomérulaires. Sur deux animaux seulement, nous avons noté des corps décrits par la majorité des auteurs, comme étant semblables aux corps de Kimmelstiel Wilson, amas de substance compacte, éosinophile, P.A.S. positif, prenant, au trichrome de Masson, des affinités tinctoriales variées (photo 6). Le premier de ces animaux a été sacrifié après la 24e injection, le deuxième est mort à la 26e.

Ces corps sont le plus souvent uniques dans le glomérule, mais ils peuvent être multiples. Ils ne sont pas spécialement situés à la périphérie du glomérule, et peuvent siéger au centre du floculus. Ils ne traduisent, à notre avis, qu'une exagération du dépôt protéique dans une anse particulièrement dilatée.

Les *coiffes extracapillaires* suivent la même marche chronologique que les dépôts : elles augmentent en nombre au fur et à mesure des injections. Parfois, elles persistent, inchangées dans leur coloration, longtemps après la cessation de l'expérimentation.

Les modifications de la *membrane basale* et de *l'interstitium capillaire* n'apparaissent que vers la 8e injection, et deviennent plus fréquentes à partir de la 11e. Fragmentaires au début, puisqu'elles ne touchent que 10 % environ des glomérules, elles sont constantes chez les 13 animaux ayant reçu le maximum d'injections. Elles ne sont pas réversibles, puisqu'elles persistent chez 6 des 12 lapins sacrifiés entre le 30e et le 43e jour après le début des injections. De même que ces altérations s'étendent à des glomérules plus nombreux, elles se modifient dans le temps : au début, on note uniquement un œdème avec effilochage de la membrane basale ; chez les derniers animaux, au contraire, on note un épaississement et une sclérose des basales et du mesangium, aboutissant à la formation de synéchies entre les anses et à un début de lobulation du glomérule. Cette évolution vers la sclérose est particulièrement nette chez les animaux sacrifiés plusieurs jours après la fin de l'expérimentation.

L'aspect des *cellules endothéliales* n'est guère modifié en fonction de la durée de l'expérimentation, et nous n'observons pas de différence notable entre les animaux sacrifiés précocement ou tardivement.

Photo 5

Lapin 38 ayant reçu 30 injections de 10 mgrs de cortisone. Sacrifié 43 jours après la cessation des injections. Epaississement parcellaire avec fibrillation de la membrane basale. Lobulation du floculus. (H.M.M. 54 × 6).

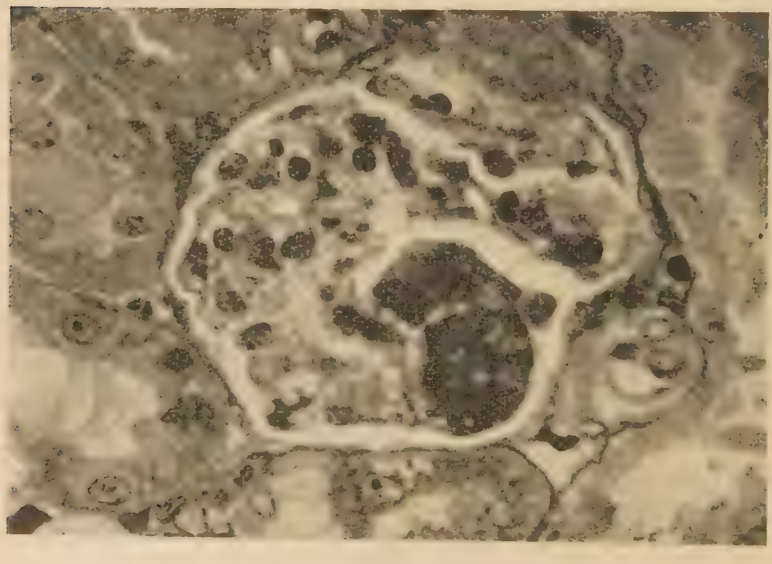

Photo 6

Lapin 1 ayant reçu 24 injections de cortisone à 10 mgrs « Corps de Kimmelstiel-Wilson ». (Trichrome de Masson - Gr. 54 × 6).

IV. - Etude des doses fortes.

1) *Analyse qualitative des lésions :*

Nous avons réalisé deux lots expérimentaux :

— le premier, 8 lapins, comporte 3 injections intramusculaires, 3 jours de suite, d'acétate de cortisone, de 25 mg par kg de poids. (Expérimentation A), Tableau III;

— le second comprend 8 lapins recevant 4 séries de 3 injections journalières de 25 mg de cortisone intramusculaire. (Expérimentation B), Tableau IV.

Nous observons des lésions semblables à celles de notre première expérimentation.

Nous ne les rappelons pas en détail. Nous signalons simplement les quelques faits qui sont dissemblables :

— *a*) la *dilatation* paraît moins importante. Elle arrive cependant à être nette, et donne dans quelques glomérules des anses capillaires très dilatées presque ectasiées (lapins XX et XV). Nous n'avons pas vu de dilatation anévrysmale ;

— *b*) elle n'est pas accompagnée de *congestion ;*

— *c*) nous notons toujours une pycnose nucléaire présente dans l'ensemble des glomérules ;

— *d*) les *précipités* sont moins nombreux. Dans quelques anses dilatées, ils sont présents mais n'arrivent jamais à donner des pseudo corps de Kimmestiel-Wilson. Il n'y a pas de graisse dans ceux que nous avons pu examiner ;

— *e*) nous notons surtout l'importance des *modifications des membranes* basales capillaires : celles-ci prennent un aspect fibrillaire irrégulier et effiloché d'une manière quasi-constante. Elles deviennent avec le tissu interstitiel, le siège de modifications fibreuses nettes (photo 7).

2) *Analyse chronologique des lésions :*

Dans cette étude, nous séparons les deux expérimentations :

Expérimentation A :

La dilatation des anses capillaires persiste jusqu'au quinzième jour qui suit la cessation du traitement. Elle

est générale et intéresse tous les glomérules. Elle ne s'accompagne pas, comme dans le cas précédent, d'une congestion des anses.

Les modifications des cellules endothéliales sont minimes chez tous les animaux de cette série. On ne note ni dépôt protéique, ni, à plus forte raison, de pseudonodules de Kiemmelstiel-Wilson.

Les altérations de la membrane basale sont peu prononcées. 1 lapin mort le lendemain des trois injections et 4 autres sacrifiés de 1 à 5 jours après le traitement cortisonique montrent des lésions très discrètes. Nous les avons notées par le signe ± dans le tableau III. Un seul animal mort 7 jours après la fin des injections, présente des séquelles glomérulaires sous forme d'épaississement fibreux des basales et de sclérose du mesangium. Ce résultat est contradictoire dons cette courte série, où l'on ne note que des lésions glomérulaires minimes chez tous les autres animaux.

Les deux derniers lapins sont sacrifiés 13 et 15 jours après l'arrêt des injections. Les glomérules sont pratiquement normaux.

On peut donc penser que l'effet de fortes doses de cortisone, pendant des temps courts, n'entraîne que des modifications glomérulaires provisoires et réversibles.

Il est regrettable que ce dernier lot d'animaux ne soit pas plus important, mais deux de nos lapins présentaient une parasitose tellement accusée que nous avons préféré ne pas les compter.

Expérimentation B :

Cette expérimentation confirme la nocivité des doses répétées de cortisone.

La dilatation, la congestion, l'état pycnotique des noyaux des cellules endothéliales, les précipités intrafloculaires, les modifications de la membrane basale sont observés de façon fragmentaire ou totale. Nous ne reviendrons pas sur ces diverses altérations des organites glomérulaires très voisines de celles observées après traitement par des doses faibles et répétées.

Nous devons cependant signaler encore l'importance du facteur temps, ainsi que la persistance de l'évolution

des lésions, même après arrêt du traitement cortisonique.

Les précipités protéiques intra floculaires, rares chez les trois animaux sacrifiés 1 jour après la fin du traitement, sont au contraire trouvés de façon constante chez les 5 lapins sacrifiés 8 à 15 jours après l'arrêt de la cortisone.

On peut, de même suivre les modifications successives des membranes basales. Ce sont des lésions irréversibles, puisqu'elles aboutissent à de véritables séquelles fibreuses, contrairement à ce que nous avons observé dans l'expérimentation A. La membrane basale prend un aspect fibrillaire, effiloché. Elle devient le siège d'une collagénisation visible au Trichrome de Masson et, après coloration de la réticuline par la méthode de Vilder. Des images de lobulation du floculus sont fréquemment observées. Dans quelques cas elles s'accompagnent d'une légère multiplication des cellules mésangiales. Ces manifestations pathologiques nous paraissent très comparables à celles observées au cours de certaines glomérulites intra floculaires.

Il est certain que la microscopie électronique et la lecture des coupes semi-fines que nous avons entreprises apporteront confirmation de ces modifications optiques.

V. - Etude des doses mixtes.

Rappelons que deux lapins ont été d'abord traités par 10 mgr d'acétate de cortisone par kg de poids et par jour, l'un pendant 9 jours, et l'autre pendant 16 jours, traitement suivi durant 3 jours consécutifs d'injections intra-musculaires quotidiennes de 25 mgr de cortisone par kg de poids.

Tous les deux, sacrifiés le lendemain de la dernière injection, ont une dilatation importante des anses capillaires glomérulaires, sans phénomène surajouté de congestion.

Nous ne notons de dépôt intraluminaux que chez le lapin ayant reçu 16 injections de doses faibles.

Les autres éléments du floculus, membrane basale, cellules endothéliales et périthéliales, cellules mésangiales et capsule de Bowman, présentent des modifications

précédemment décrites, mais d'une manière un peu plus intense.

Toutes ces modifications lésionnelles s'accusent encore davantage chez le lapin traité par quatre séries de 25 mgr d'acétate de cortisone, 3 jours de suite et une série de 10 mgr pendant 10 jours (photo 7). Elles sont pratiquement superposables aux lésions observées dans l'expérimentation B.

Cette série comporte trop peu d'animaux pour qu'elle puisse être prise en considération. Cependant, la constance des lésions rénales, leur aggravation par l'emploi de doses répétées, prouvent encore le rôle néfaste de la cortisone sur le rein du lapin.

VI. - Interprétation des lésions.

De fortes doses de cortisone, répétées pendant peu de jours, entraînent des lésions glomérulaires réversibles.

Des doses faibles (10 mgrs) ou fortes (25 mgrs) mais *répétées* sont responsables de lésions glomérulaires dont l'intensité est fonction de la multiplication des injections et dont l'évolution se poursuit même après l'arrêt du traitement. Elles sont caractérisées par :

— une atteinte endothéliale peu importante,

— des modifications de la membrane basale et de l'espace mésangial,

— la présence de précipités non structurés dont certains, par leur importance, par leur accumulation dans des anses dilatées, évoquent une ressemblance avec les nodules de Kimmelstiel-Wilson du rein diabétique.

Dans deux cas seulement, nous avons observé des embolies lipidiques dans les capillaires glomérulaires.

Les altérations tubulaires sont constantes, caractérisées par une dilatation et la présence de nombreux cylindres dans les tubes secréteurs et excréteurs.

La différence qui existe entre l'action des doses faibles ou fortes répétées réside dans l'intensité et la répartition des lésions. Il suffit pour celà de se rapporter au tableaux récapitulatifs (tableaux II, III, IV).

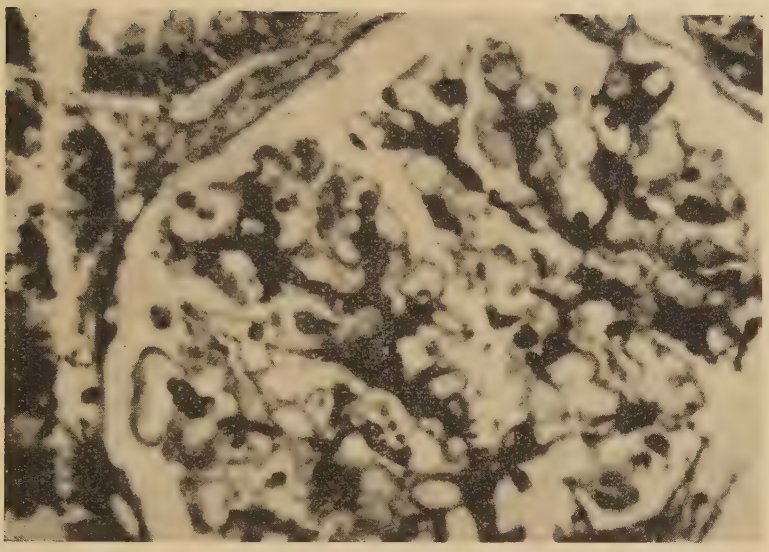

Photo 7

Lapin IX. Dose mixte. Lapin ayant reçu 4 séries de 30 mgrs de cortisone durant 3 jours avec 18 injections de 10 mgrs. Sacrifié 2 jours après la deuxième injection de dose forte. Lobulation du glomérule. Fibrose des espaces inter capillaires. Légère multiplication des cellules mésangiales. Réticuline de Vilder. - Gr. 40 × 6.

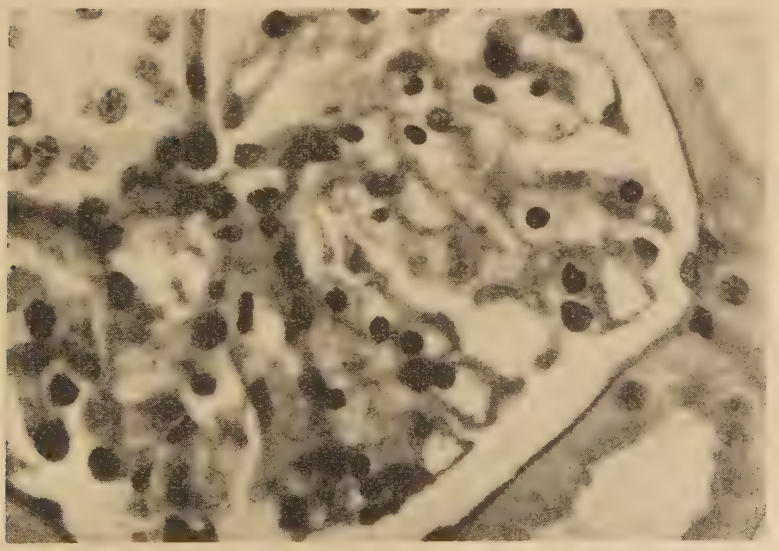

Photo 8

Lapin IV. Expér. A. Lapin ayant reçu 3 injections de 30 mgrs de cortisone. Sacrifié 5 jours après la dernière injection. Epaississement et fibrose de la membrane basale capillaire. Fibrillation. Légère lobulation. (Hochkiss Mac Manus - Gr. 40 × 6).

On peut se demander quelle valeur attribuer aux différentes modifications glomérulaires, et quelle importance leur attribuer dans la genèse des lésions.

La dilatation et la stase du floculus sont parmi les phénomènes les plus précoces et sont observées chez les animaux morts ou sacrifiés en cours d'expérimentation, ou à des temps variables, après la fin des injections. Il semble probable que dans bon nombre de cas la stase capillaire soit due à des phénomènes vasomoteurs ou réactionnels pré-mortem. Il est d'ailleurs frappant de constater que la cortisone, en dehors de son action rénale locale est responsable d'une mortalité élevée : 27 lapins au total sont morts en cours d'expérimentation, à la suite d'infections intestinales entraînant un état de dénutrition ; les lapins qui ont survécu ont, eux-mêmes présenté de fréquents accidents intestinaux entraînant une diarrhée profuse. La plupart ont marqué une diminution de poids, et une altération très nette de leur état général.

Cependant, les dilatations des anses floculaires prennent toute leur signification lorsqu'elles sont associées à des dépôts intra-vasculaires ou lorsqu'elles sont accompagnées de volumineuses embolies lipidiques. Sont-elles la conséquence de ces dépôts, ou au contraire, les favorisent-elles ?

Cette deuxième hypothèse nous semble la plus vraisemblable. Les modifications de la membrane basale peuvent expliquer ces distensions importantes des capillaires glomérulaires favorisées ou entretenues par les accumulations de dépôts protidiques ou lipidiques. On peut penser aussi qu'elles sont responsables des troubles de la perméabilité glomérulaire ; il existe en effet, une identité absolue entre les dépôts intra et extra floculaires. Ces lésions, réversibles au début, évoluent à la suite d'injections répétées vers des séquelles fibreuses qui fixent alors la structure du floculus.

Les précipités intrafloculaires, dont la nature protidique est soulignée par tous les auteurs, nous paraissent des modifications secondaires. Ils sont, à notre avis, le reflet du rôle fondamental de la cortisone sur le métabolisme protidique. Cet hormone augmente le taux des acides aminés sanguins, la destruction des protéines tissulaires, l'excrétion de l'azote urinaire.

C'est aussi un trouble métabolique qui nous paraît à l'origine des embolies lipidiques observées dans deux

cas. La cortisone, en effet, après une courte phase d'hypolipémie, détermine rapidement une hyperlipémie qui s'accuse considérablement si l'on prolonge les injections d'hormone. Ces hyperlipémies sont durables et persistent plusieurs jours après cessation du traitement. Nous n'avons cependant observé d'embolies lipidiques que dans deux cas. Peut-être faut-il faire intervenir un facteur constitutionnel propre à ces deux animaux, pour expliquer cette modalité lésionnelle particulière.

*
* *

L'acétate de cortisone entraîne donc une véritable atteinte glomérulaire chez le lapin.

Agit-elle en tant que toxique sur les cellules endothéliales, sur la membrane basale ou sur les cellules mésangiales ? ou bien favorise-t-elle, en même temps que des désordres métaboliques, une pullulation microbienne ou parasitaire qui seraient la cause des lésions observées ? Dans ce cas le rôle de la cortisone ne serait plus direct, mais indirect par l'intermédiaire des toxines ou des produits métaboliques libérés.

CONCLUSIONS

1° Notre travail expérimental porte sur 77 lapins.

— Parmi ceux-ci, 53 ont reçu des doses faibles et répétées d'acétate de cortisone : 10 mgr par kg de poids et par jour en injection intra-musculaire, 30 jours de suite.

— Sur 16 lapins traités par des fortes doses de 25 mg d'acétate de cortisone par kg de poids et par jour, 8 ont subi ce traitement pendant 3 jours consécutifs. Pour les 8 autres, ce même traitement a été répété 4 fois avec un intervalle de 8 jours entre chaque série d'injections.

— 3 lapins ont reçu un traitement mixte de doses répétées pendant 9, 16 et 19 jours suivi d'une ou de plusieurs séries de doses fortes ;

— 5 lapins ont servi de témoins.

2° Cette étude nous montre que l'acétate de cortisone détermine chez le lapin des lésions glomérulaires.

Ces lésions passent par deux étapes :

— l'une, réversible, est marquée par la dilatation, la congestion et l'œdème intercapillaire (doses faibles ou fortes peu répétées) ;

— l'autre, irréversible, est caractérisée par sa tendance à la sclérose des parois capillaires et de l'espace mésangial (doses faibles ou fortes longtemps répétées).

Les dépôts constatés dans les anses glomérulaires nous paraissent secondaires aux perturbations métaboliques entraînées par la cortisone.

Nous ne partageons pas l'opinion généralement admise qui voit dans ces dépôts des formations analo-

gues aux corps de Kimmestiel-Wilson. Ils ne représentent, à notre point de vue, que l'accumulation de ces dépôts protéiques favorisés par la dilatation et l'altération des parois des anses capillaires.

3° L'action locale de la cortisone sur le glomérule, peut en partie expliquer son rôle d'injection préparante dans la réaction généralisée de Shwartzman. Ce fait est mis en évidence dans un travail parallèle au nôtre. (Thèse KANOUN 1964, Faculté de Médecine, Toulouse).

VU : *Le Président de Thèse :*

J. FABRE.

VU : *Le Doyen :*

G. LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 19 juin 1964.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

BECKER (B.). — « Diabetic retinopathy ». *Annals of internal Medecine*, 1952, *37*, pp. 273-289.

BENCOSME (S.A.), LAURENCE WILSON (D.), ROSEN (D.A.) — « Glomerular lesions produced in the rabbit by prednisone and prednisolone ». *Archive of Pathology*, 1958, *65/3*, pp. 340-342.

BLOODWORTH, GEORGES, HAMWI. — « Histopathology of experimental glomerular lesions simultating human diabetic glomerulosclerosis ». *The American Journal of Pathology*, 1955, *31*, pp. 167-174.

BOIS (P.), SELYE (H.). — « On the Nephrosclerotic action of 2 Methyl 9 fluorocortisol, a highly active artificial minerals corticoïd ». *Endocrinology*, 1956, *59*, pp. 647-654.

BOUISSOU (H.), FAMILIADÈS (J.), CASTAGNOL (R.), RAKOTONDRAINIBE (A.). — « Lésions glomérulaires provoquées par la corticothérapie. Etude expérimentale ». *Société de Néphrologie*, Paris, 4 mai 1964.

CHESTER, Mc LEAN. — « The effect of cortisone on experimental glomerulonephritis ». *The American Journal of Pathology*, 1951, *27*, pp. 711-712.

GOSGRIFF. — « Thromboembolic complication associated with A.C.T.H. and cortisone therapy ». *J.A.M.A., november* 1951, *147*, pp. 923-926.

HALL (C.E.), HALL (O.). — « Cardiac and renal lesions due to fluorocortisone and factors influencing their development (rats) ». *Texas report of biology and Medecine*, 1961, *19*, pp. 774-784.

JANSSEN (W.). — « Morphology and pathogenis of corticosteroïd lesions ». *Frankfurt Pathology*, 1963, 72/5, pp. 462-472.

KANOUM (T.). — La nécrose corticale symétrique des reins (étude expérimentale). *Thèse* juin 1964 *Toulouse*.

LAURENCE WILSON (D.), ROSEN (D.A.), BENCOSME (S.A.). — « Steroïd nephropathy in the rabbit ». *The Journal of American Diabetees associations. Diabetees*, septembre-octobre 1962, *11*, pp. 402-41.

MORAN (T.J.). — « Cortisone induced alterations in lipid metabolism Morphologic and Serologic observations in rabbit ». *Archive of Pathology* (Chicago), 1962, *73/4*, pp. 300-312.

MORAN (T.J.), KURTZ (S.M.), VASQUEZ (Ph. D.), VASQUEZ (J.D.). — « Renal lesions by corticotherapy ». *Lab. Investigations* 1962, *11*, pp. 240-254.

Ralph (G.), Sheldon (C.), Sommers (S.C.). — « Glomerular alterations in kidneys of rats treated with desoxycorticosterone ». *Archive of Pathology*, 1957, *64*, pp. 58-62.

Rich Arnold (R.), Morgan, Berthrong and Bennet (J.R.). — (The effect of cortisone upon the experimental cardiovascular and renal lesions produced by anaphylactic hypersensibility ». *The Bull. of Hopkins Hospital*, 1950, *87*, pp. 549-563.

Rosen (D.A.), Becker (B.), Mengwyn Davies (G.D.), Friedenwald (J.S). — « The influence of heparin on the cortisone nephropathy of the rabbit ». *The Bull. Hopkins Hospital*, 1954, *95*, pp. 144-146.

Schmid-Bircher (M.). — « Histologische Organveräderungen leim kaneinchen durch hohe cortisondosen ». *Beitr. Path. Anat.* 1954, *114/1*, pp. 136-150.

Sommers (S.C.) and Haley (K.H.). — « Similarity of glomerular ultraviolet absorption in diabetes mellitus and after cortisone therapy ». *Experimental biology*, 1956, *91*, pp. 263-265.

Thelma, Baxter (J.). — « Cortisone-induced renal changes in the rabbit : a microdissection study ». *British Journal of Experimental Pathology*, 1960, *41*, pp. 140-48.

Thomas (L.) et Good (R.A.). — « Bilateral cortical necrosis incortisone of Bacterial toxins ». *Experimental biology* 1951, *76*, pp. 604-608.

Urban (A.), Lenczyk (M.), Oszacki (J.). — « Zmiany morfologiczne nerek u szczurow po poduaiar A.C.T.H. i kortisonu ». *Excerpta General Pathology and Pathological Anatomie*, 1962, *13/1*, pp. 85-92. (*Résumé lu mais texte original non consulté*).

Wilens (S.L.), Stumpf (H.R.). — « Nodular and fatty glomerular lesions in rabbits on cortisone ». *The American Journal of Pathology*, n° 31, 1955, p. 275.

William Antipol. — « Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone ». *From the laboratories of the Beth Israel Hospital. New-York City. Experimental biology*, 1950, *73*, pp. 262-265.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 15

RAPPELS EXPÉRIMENTAUX 17

TRAVAIL PERSONNEL 25

I. - Protocole expérimental 25
II. - Etude des doses faibles 28
III. - Etude chronologique des lésions 36
IV. - Etude des doses fortes 39
V. - Etude des doses mixtes 41
VI. - Interprétation des lésions 42

CONCLUSIONS 47

BIBLIOGRAPHIE 49